

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1913-1914. — N° 129

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE MÉDICALE
DU PROFESSEUR J. TEISSIER)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
TUMEURS PRIMITIVES MULTIPLES
DES OS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 18 Juin 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Adrien BONNEFOY

Né à Belfort, le 23 mars 1886.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Juin 1914

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1913-1914. — N° 129

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE MÉDICALE

DU PROFESSEUR J. TEISSIER)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
TUMEURS PRIMITIVES MULTIPLES
DES OS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 18 Juin 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Adrien BONNEFOY

Né à Belfort, le 23 mars 1886.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Juin 1914

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LEPINE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales.	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BÉRARD
Clinique des maladies nerveuses et mentales	FABRE
Clinique des maladies des enfants	ROLLET
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Physique médicale	LÉPINE (J.)
Chimie médicale et pharmaceutique	WEILL
Chimie organique et Toxicologie	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Anatomie générale et Histologie	MOREAU
Physiologie.	GUIART
Pathologie interne.	TESTUT
Pathologie et Thérapeutiques générales	RENAUT
Anatomie pathologique.	MORAT
Médecine opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée	LESIEUR
Médecine légale.	PAVIOT
Hygiène :	POLLOSSON (M.)
Thérapeutique	COURMONT (P.)
Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
	COURMONT (J.)
	PIC
	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS
Pathologie externe.	VALLAS
Maladies des voies urinaires	ROCHET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL;	agrégé
Propédeutique chirurgicale	BÉRARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Embryologie	LATARJET,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD,	—
Clinique infantile	MOURIQUAND,	—
Déontologie et médecine professionnelle	X...,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	LATARJET	MOURIQUAND	FROMENT
COMMANDEUR	BPETIN	ARLOING (F.)	THÉVENOT (Lucien)
NEVEU-LEMAIRE	LERICHE	GUILLEMARD	PIÉRY
LAROYENNE	THÉVENOT (Léon)	POLICARD	COTTE
VORON	TAVERNIER	GARIN	DUROUX
NOGIER	CADE	SAVY	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. J. TEISSIER, *Président*; PAVIOT, *Assesseur*;
MM. LAROYENNE, et CADE, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON ONCLE

Le Docteur E. BONNEFOY

A Monsieur Arthur GAULARD

Président de la Chambre de Commerce de Besançon.

AUX MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon **Président** de thèse et mon **Maître**

M. LE PROFESSEUR J. TEISSIER

Officier de la Légion d'honneur
Associé national de l'Académie de Médecine.

A mes Juges :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAVIOT

Médecin des Hôpitaux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ A. CADE

Médecin des Hôpitaux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ LAROYENNE

Chirurgien des Hôpitaux.

A l'inspirateur de cette Thèse,

MONSIEUR LE DOCTEUR ROUBIER

Ancien Chef de Clinique du Professeur Teissier

Médecin des Hôpitaux.

A TOUS NOS MAITRES

Dans les Hôpitaux et à la Faculté de Lyon

A NOS PROFESSEURS

de l'Ecole de Médecine de Grenoble

AVANT-PROPOS

M. le professeur J. Teissier a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse; nous lui en exprimons ici notre très profonde gratitude et nous tenons à lui dire combien nous en sommes flatté.

Lorsque, il y a deux ans, après avoir quitté, bien à regret, l'Ecole de Médecine de Grenoble, où nous avons commencé nos études sous la direction des praticiens éminents qui y professent, nous avons demandé, attiré par la réputation du maître lyonnais, à être admis comme stagiaire dans son service, il voulut bien nous recevoir avec une bonté toute paternelle, et la bienveillance de son accueil demeurera parmi nos meilleurs souvenirs.

Nous remercions aussi M. le professeur agrégé A. Cade, qui nous a très affablement prêté son concours autorisé pour l'interprétation des préparations histologiques que nous avons à étudier et MM. les chefs de clinique Rebattu et Goyet, dont nous avons suivi les leçons avec autant de plaisir que

d'intérêt et qui nous ont donné si souvent d'utiles conseils.

Notre gratitude va tout particulièrement à M. le D^r Rouhier, ancien chef de clinique du professeur Teissier, aujourd'hui médecin des hôpitaux de Lyon, qui nous a guidé dans notre travail et nous a prodigué sa peine et son temps avec un dévouement extrême et une obligeance parfaite. C'est là une dette que nous ne pourrions acquitter.

Nous n'oublions pas que nous devons à M. le D^r Sarvonat et à M. le D^r Biot les données chimiques et les recherches de laboratoire annexées aux deux observations que nous rapportons, et que notre collègue et ami, Georges Lévy, grâce à sa connaissance approfondie de la langue et du vocabulaire médical allemands, nous a permis de prendre très rapidement contact avec les auteurs étrangers les plus intéressants dans le sujet qui nous occupe.

INTRODUCTION

Au mois d'avril 1913, un cas bien net de tumeurs multiples primitives des os s'est présenté à l'Hôtel-Dieu de Lyon, dans le service du professeur J. Teissier. Le Dr Roubier, alors chef de clinique, voulut bien attirer notre attention sur cette affection rare et encore assez peu étudiée; il nous aida à faire des recherches bibliographiques sur la question. C'est ainsi que nous avons été amené à en faire le sujet de notre thèse inaugurale.

Une telle étude est complexe et sa difficulté s'augmente du fait même de la disette de ces cas de tumeurs multiples. Il n'est pas donné d'en diagnostiquer chaque année dans des hôpitaux de l'importance de l'Hôtel-Dieu de Lyon. Pourtant, le hasard a voulu qu'il s'en présente deux, en l'espace de trois ans, à la seule clinique Teissier; l'un a déjà été publié par MM. Pallasse, Roubier et Goyet (*Lyon chirurgical*, 1911); l'autre, celui que nous citons quelques lignes plus haut, est encore inédit.

La plupart des traités classiques ne font absolument pas mention de ce syndrome et, si l'on y trouve des exposés relatifs aux tumeurs multiples en général, on cherche

vainement la définition de celles qui sont à la fois primitives, multiples et osseuses. Cependant, hâtons-nous de le reconnaître, nous avons trouvé dans le *Nouveau Traité de Médecine* de Brouardel, Gilbert et Thoinot (1908), au chapitre des cancers des tissus conjonctivo-vasculaires, un résumé en quelques lignes des principaux caractères des myéloïmes multiples.

En dehors des ouvrages classiques, les travaux sur ce sujet ne sont, en France du moins, pas bien nombreux ; nous les citerons plus loin. Mais ils apportent, surtout les derniers en date, des observations bien documentées et susceptibles d'entrer dans une classification.

Les Allemands se sont souvent appliqués à réunir le plus grand nombre possible d'observations qui ne concordent malheureusement pas toujours entre elles. Les Anglais se placent presque exclusivement au point de vue de l'albumosurie de Bence Jones, qui accompagne fréquemment les tumeurs multiples primitives.

Outre la rareté des cas, et la difficulté parfois très grande de leur interprétation, une autre particularité qui ne nous a pas moins frappé, c'est le regret, formulé par presque tous les auteurs, que le plus grand nombre des observations, dont les plus anciennes ne remontent pas au delà d'une période de quarante ans environ, soient incomplètes, tant au point de vue de l'anatomie pathologique macroscopique et microscopique, qu'au point de vue des recherches de laboratoire.

Par ce petit travail, modeste entre tous, nous n'avons pas eu la prétention de répandre une lumière vive sur la pathologie encore un peu obscure des tumeurs

multiples primitives, mais nous avons pensé qu'il y aurait peut-être quelque utilité à apporter au débat une observation récente ; encore inédite, et suffisamment complète, accompagnée de l'analyse histologique et des recherches de laboratoire telles que la figure d'Arneth, le dosage de la chaux dans le sang et dans le tissu osseux.

En nous basant sur les deux observations recueillies à la clinique Teissier, nous reprendrons l'histoire de cette maladie, en nous efforçant d'établir un parallèle entre les descriptions des différents auteurs et les faits qui ont été consignés au lit du malade et à la table d'autopsie par MM. Pallasse, Roubier et Goyet.

Nous avons renoncé, dès le début de notre étude, à l'ambition de faire une revue d'ensemble, parce qu'il nous est bien vite apparu comme très difficile, sinon impossible, de réunir et de revoir toutes les observations publiées à ce propos, tant en France qu'en Allemagne et en Angleterre. D'ailleurs, beaucoup d'entre elles sont incomplètes et, par suite, discutables, et si des devanciers plus autorisés que nous n'ont pas pu surmonter cette difficulté, nous n'y serions certainement pas mieux parvenu qu'eux-mêmes.

DÉFINITION

Les tumeurs primitives multiples des os peuvent être définies par le caractère distinctif essentiel qu'elles présentent « de rester cantonnées au squelette, d'y proliférer abondamment et d'une manière exclusive et

de se généraliser seulement dans le tissu osseux comme dans un terrain de prédilection » (Vignard et Gallavardin).

De plus, les tumeurs, qui se forment d'emblée dans le tissu osseux, doivent apparaître simultanément, sans que l'on puisse constater que le développement de l'une a précédé celui des autres.

Aussi méritent-elles d'être considérées à part et de ne point être étudiées et confondues avec les tumeurs malignes des os qui, comme celles des autres tissus, ont tendance à se disperser dans des organes très différents de ceux où elles ont pris naissance, en un mot, à produire des métastases.

De cette définition, il s'ensuit qu'il faut éliminer, d'après Vignard et Gallavardin :

1° Les tumeurs propagées directement d'un os à l'autre ; par exemple une tumeur de la clavicule, peu à peu étendue par propagation directe au sternum ou à l'omoplate. Il y a eu englobement, par un néoplasme unique gagnant de proche en proche, des segments osseux voisins. Tels sont les cas décrits par Quénu et Longuet (*Revue de Chirurgie*, 1898 : tumeurs du squelette thoracique).

2° Les tumeurs osseuses, primitivement uniques, puis généralisées à d'autres os souvent plus ou moins éloignés ou aux viscères.

Exemple : un ostéosarcome d'un membre avec foyers ultérieurs de généralisation dans des os éloignés ou dans les poumons, le foie, etc. Dans ce cas, l'une des tumeurs osseuses a précédé l'apparition des autres.

3° Les tumeurs multiples secondaires des os :

α) Soit que ces dernières résultent de la propagation directe au squelette de tumeurs multiples siégeant dans les parties molles immédiatement adjacentes ;

β) Soit qu'il s'agisse de généralisations multiples dans le tissu osseux de cancers viscéraux, surtout thyroïdiens.

4° Les cancers verts ou chloromes qui, plus facilement que les précédents, pourraient prêter à la confusion, car ce sont bien là des cas de tumeurs primitives multiples des os. Mais, outre la possibilité de généralisation aux viscères, la localisation presque exclusive aux os du crâne, le développement chez les enfants ou les adolescents, le chlorome présente un type lymphocytaire et sa cellule constituante est considérée par la plupart comme un mononucléaire indifférencié (Brouardel, Gilbert et Thoinot).

5° Les tumeurs primitives et bénignes des os et, sous ce terme, nous entendons les exostoses de croissance ou ostéogéniques qui sont souvent multiples, surviennent chez des adolescents et ont une allure bénigne. Nous envisagerons surtout les tumeurs primitives et multiples des os, à évolution maligne, et qui ont pour caractères distinctifs ceux que nous indiquions précédemment : 1° cantonnement à peu près exclusif dans le squelette ; 2° développement simultané de toutes les tumeurs sans qu'il y ait précession d'une d'entre elles ; 3° évolution rapide et cachexie.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
TUMEURS PRIMITIVES MULTIPLES
DES OS

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

C'est à partir de 1872 que sont faites les premières publications se rapportant aux tumeurs primitives multiples du squelette. Mais les cas observés sont encore très insuffisamment décrits. L'examen histologique, notamment, est absent ou incomplet.

La plus ancienne observation est exposée dans la thèse de Buch sous le vocable de : *Sarcomatose multiple primaire de la moelle osseuse* (1872).

Dans le courant de la même année, von Rustitzky publie, dans le *Zeitschrift für Chirurgie*, une observation intitulée : « Multiples myélomes », qu'il considère comme un cas d'hyperplasie simple et bénigne de la moelle osseuse.

En juillet 1873, dans une communication à la Société anatomique de Paris, Kelsch développe un cas de lymphadénie viscérale et osseuse qui, d'après les comptes rendus que nous en avons eus sous les

yeux, ne nous semble pas entrer dans le cadre de notre étude, bien qu'il soit cité par un certain nombre des auteurs qui ont écrit sur ce sujet. Il apparaît, en effet, que les lésions osseuses ne se sont montrées que secondairement.

L'année suivante, Léger (Hôpital Cochin) rapporte, devant la même assemblée (13 juin 1874) un cas de cancer multiple des os et de la voûte du crâne. Bien que, d'après l'auteur, les tumeurs aient apparu successivement, nous avons tenu à citer cette observation.

Puis nous trouvons, avec la thèse de Sandhoff (Tübingen, 1875), un travail important où sont réunies une cinquantaine d'observations, malheureusement incomplètes pour la plupart et dont quelques-unes ne paraissent pas se rapporter à des tumeurs multiples d'emblée.

En France, c'est en 1876 que l'attention est pour la première fois attirée sur ce sujet par Le Dentu ; il eut l'occasion d'observer un sarcome des os multiples d'emblée avec manifestations viscérales secondaires et il en fit l'objet d'une leçon publiée dans l'*Union Médicale* en 1877.

La même année, une observation de Litten paraît dans le *Berl. Klin. Wochenschrift*, puis deux autres de Grawitz (*Arch. de Virchow*, 1879).

Citons encore le cas de Waldstein (*Arch. de Virchow*) et celui de Rüneberg (*Deutsches Archiv für klin. Medicin*).

Les observations deviennent peu à peu plus complètes, le diagnostic se fait plus précis, à mesure qu'on attache un plus grand soin à l'examen histologique.

Zahn, à la Société Médicale de la Suisse romande

(séance du 11 août 1886), fait une communication sur les tumeurs primitives multiples des os. D'après lui, ces tumeurs sont des lymphosarcomes ; elles correspondraient à une pseudo-leucémie d'origine médullaire et leur point de départ serait dans la moelle osseuse.

En 1886 également, paraît une observation de Marchand sur une « Hyperplasie médullaire généralisée ». Dans ce cas, comme dans la plupart de ceux publiés par Zahn, le diagnostic qui avait été porté était celui d'ostéomalacie sénile.

Kahler, le premier, en 1889, à l'occasion d'un cas personnel, a fait des recherches bibliographiques et rassemblé les particularités cliniques de l'affection qui nous occupe. La présence de tumeurs larges évoluant sur le squelette, capables de provoquer des déformations considérables et même des fractures spontanées, coexistant avec une anémie et une cachexie intenses, avec des douleurs violentes à siège de prédilection le long des os et avec l'apparition dans les urines de l'albumosurie de Bence Jones sont, pour Kahler, les signes pathognomoniques des myélomes multiples et, de fait, on a très souvent, en Allemagne, donné à cette affection le nom de maladie de Kahler.

Le même auteur, en fixant les limites de ce syndrome, a attiré l'attention sur la possibilité du diagnostic sur le vivant. Mais un certain nombre d'observations publiées au cours des années suivantes ont montré que le même syndrome et l'apparition de l'albumosurie de Bence Jones pouvaient être réalisés par des tumeurs multiples de la moelle osseuse d'une nature histologique tout autre que les myélomes. Il est

établi, en effet, que les sarcomes métastatiques multiples et même les endothéliomes des os présentent souvent la même allure. D'ailleurs, dans un des cas de Kahler, il s'agissait, non d'un véritable myélome, mais d'un endothéliome, comme Chiari l'a démontré plus tard.

En 1891, Wieland (thèse de Bâle) étudie avec une attention spéciale l'histologie des sarcomes multiples primitifs des os. Il conclut en faveur des sarcomes purs.

En 1892 (*Arch. de Virchow*, tome XXXVII) sous le titre « d'ostéite primaire sarcomateuse avec fièvre chronique à rechutes », paraît un important article de Hammer publié à l'occasion d'un cas observé qui différait des précédents par des néoformations osseuses et des phénomènes d'ostéite. La conclusion se rapproche de celle de Wieland : il s'agit de tumeurs sarcomateuses.

Marckwald (*Arch. de Virchow*, vol. CCLI) publie, en 1895, un cas d'endothéliome multiple intravasculaire, généralisé d'emblée à tout le squelette, qui correspond assez bien à la description du sarcome alvéolaire ou endothéliome de Billroth.

La thèse de Dubos (*Tumeurs primitives multiples des os*, Paris, 1897) est une revue d'ensemble où se trouvent résumées la plupart des observations antérieures avec l'anatomie pathologique de l'affection et sa description clinique. Mais, en somme, cette thèse contient des cas disparates.

En 1903, se place l'étude détaillée de Karl Winkler qui s'est attaché à différencier les caractères anatomo-cliniques des myélomes de ceux des autres variétés de tumeurs osseuses (*Arch. de Virchow*).

La même année, le travail de Vignard et Gallavar-

din (*Revue de Chirurgie*) vient jeter une lumière très vive sur la question. Ils définissent nettement ces tumeurs qui, pour eux, ne forment pas un groupe homogène. Par le microscope, ils distinguent plusieurs variétés que nous exposerons plus loin, au chapitre de l'Anatomie pathologique. Ils étudient surtout les myélomes dont ils décrivent les principaux caractères et qui constituent un groupe à part au point de vue anatomo-pathologique et ont une allure clinique spéciale. Ils admettent, avec des réserves, que l'albumosurie de Bence Jones est un symptôme propre à cette affection.

Ultérieurement paraît un mémoire documenté de Scheele et Herxheimer (1904), puis une observation très détaillée de Devic et Bériel (*Revue de Chirurgie*, 1906). Ces derniers pensent que toutes les tumeurs primitives multiples ont leur origine dans la moelle osseuse, quels que soient les aspects des cellules constitutantes. Seules, les tumeurs secondaires et les altérations du type lymphadénique, avec lésion de la rate et des ganglions, méritent d'en être distinguées. Cette manière de voir coïncide parfaitement avec la conception de Tripier, exposée dans son *Traité d'Anatomie pathologique générale*, et d'après laquelle les groupements purement histologiques sont considérés comme artificiels.

Quant à l'albumosurie de Bence Jones, Devic et Bériel la regardent comme un symptôme des lésions de la moelle osseuse qu'on peut observer dans les lésions primitives ou secondaires ou encore avec des lésions diffuses mal définies, telles que l'ostéomalacie et les altérations leucémiques et lymphadéniques. En

conséquence, ils repoussent la dénomination de maladie de Bence Jones.

Bertoye avait pourtant, dans une étude fort intéressante intitulée : « Contribution à l'étude de la maladie de Bence Jones » (*Revue de Médecine*, 1904), réussi à rassembler un certain nombre de cas de tumeurs multiples, dans lesquels l'albumose de Bence Jones avait été nettement mise en évidence.

Notons le cas de Hoffman, en 1904, où il s'agit de myélomes et la thèse de Grosch (Münich, 1905), où nous retrouvons l'opinion émise par Tripier de nombreuses années avant, à propos des tumeurs multiples, concernant la grande variabilité de leurs aspects cellulaires.

En 1910, la revue critique de Hans Hirschfeld (*Folia hæmatologica*) est basée sur 93 observations parmi lesquelles sont comptées toutes celles que nous avons déjà citées. Elles sont souvent résumées en quelques mots et sont surtout incomplètes, au moins pour une bonne partie d'entre elles, au point de vue de l'anatomie pathologique.

Ici se place, en suivant l'ordre chronologique, le cas de Pallasse, Roubier et Goyet, qui a été bien observé à la clinique du professeur J. Teissier et que nous exposerons tout au long dans les pages suivantes.

Citons enfin la revue générale de Shennan (*Edinburgh Medical Journal*, 1913) sur les myélomes multiples et leur relation avec l'albumosurie.

Nous arrivons maintenant au second cas rencontré à la clinique du professeur J. Teissier (en août 1913) et dont nous reproduisons l'observation encore inédite après celle de Pallasse, Roubier, et Goyet.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Cas de E. Pallasse, Ch. Roumier et A. Goyet (Clinique médicale du professeur Teissier).

Il s'agit d'un malade de quarante-huit ans, employé, entré à la salle Saint-Augustin le 24 mai 1911, pour des tumeurs de la cage thoracique et un gros œdème du membre supérieur gauche.

Père inconnu. Mère bien portante. Sa femme, assez bien portante, a eu une dizaine de fausses couches d'un mois et demi; pas d'enfants. Il avoue de l'éthylisme, nie la syphilis. En 1901, traumatisme costal droit. En 1904, crises douloureuses qualifiées de rhumatisme et traitées par l'antipyrine. En 1906, fistule anale. Depuis plusieurs années, il tousse un peu les hivers; n'a pas eu d'hémoptysies.

L'affection actuelle a débuté en décembre 1910 par des douleurs dans le membre supérieur gauche. En janvier 1911, apparition d'un ganglion sus-claviculaire droit. En février, apparition d'une tumeur au niveau de la fourchette sternale et d'une autre sous le mamelon droit. Depuis ce moment, le malade se plaint de douleurs thoraciques assez vives.

A la fin d'avril 1911, le malade portant un oreiller sentit un craquement au-dessus du coude gauche et éprouva une douleur violente; depuis cette époque, impotence complète du membre supérieur gauche et apparition d'un gonflement au niveau du tiers inférieur de l'humérus; puis, l'avant-bras et la main ont enflé.

Pendant les trois derniers mois, le malade a maigri de 20 kilogrammes ; depuis plusieurs jours, il a de la fièvre et un délire calme avec hallucinations visuelles et auditives.

A l'entrée : malade très cachectique, teint jaune paille, subdélire calme.

A la partie supérieure du sternum, on note une masse dure, du volume d'une orange, non pulsatile, sur laquelle on voit et on sent l'insertion du chef sternal du sterno-cléido-mastoïdien ; cette tumeur descend jusqu'au II^e espace. Pas de souffle à son niveau.

Sous le mamelon droit, autre tumeur osseuse développée aux dépens des V^e, VI^e et VII^e côtes, très dure, faisant une saillie égale à une mandarine, nettement adhérente à l'os.

En dedans de la tête humérale, on sent une autre tumeur moins saillante, dure, arrondie, de la grosseur d'un œuf, paraissant développée aux dépens de l'apophyse coracoïde.

Ganglion dur dans le creux sus-claviculaire droit.

Le *bras gauche* a un aspect en gigot, sa région d'attache reste mince, mais sa moitié inférieure s'étale et s'élargit. On sent le relief osseux qui forme un gonflement en fuseau au-dessus du coude, semblant répondre à un cal de fracture spontanée probable. L'avant-bras et la main sont œdématisés.

A la face postérieure du thorax, on constate une autre tumeur au niveau de l'angle inférieur de l'omoplate gauche, du volume d'un œuf, dont la périphérie se continue insensiblement avec le corps du scapulum et est parfaitement libre de toute adhérence profonde et superficielle. La peau glisse aisément sur elle comme sur les autres tumeurs. Au-dessous, autre petite tumeur au niveau de la IX^e ou X^e côte.

L'échancrure ilio-costale est diminuée des deux côtés. L'examen de la *colonne* ne montre aucune saillie et la pression n'est pas douloureuse.

Au cœur : érétisme marqué, battements tumultueux, battements des vaisseaux du cou et signe de Musset. La

pointe bat dans le IV^e espace; petit souffle systolique à la pointe et le long du bord gauche du sternum.

La dyspnée est vive. Quelques râles aux deux bases.

Système nerveux : pas de paralysie des membres; réflexes rotuliens abolis, sensibilité conservée; pupilles inégales (la droite est la plus grande) et réagissant mal à la lumière. Incontinence des sphincters. Petite escarre sacrée. Subdélire.

L'abdomen est ballonné et plein de matières. Toucher rectal négatif.

Température : 39°.

Urines : traces d'albumine; pas d'albumoses de Bence Jones (D^r Sarvonat).

Epistaxis répétées de la narine droite.

Examen du sang : globules rouges : 5.022.000; globules blancs : 9.300.

Valeur globulaire : 0,84.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	75	pour 100
Eosinophiles	0	—
Grands mononucléaires . . .	5	—
Lymphocytes.	15	—
Formes de passage.	5	—

La coagulation semble retardée.

En parcourant un grand nombre de champs microscopiques, on a vu un globule rouge à noyau. Sur les préparations au triacide d'Ehrlich, pas de myélocytes.

27 mai. — Mort.

Autopsie (28 mai). — On constate, à l'ouverture du cadavre, sur le squelette de la cage thoracique, un certain nombre de tumeurs osseuses, les unes correspondant aux masses perçues à la palpation, les autres cachées à la face interne de la cage thoracique.

Topographie de ces tumeurs : on trouve ces tumeurs osseuses :

a) Une, du volume d'une mandarine, au niveau de la partie tout à fait supérieure et antérieure du sternum.

b) Une située sous le mamelon droit et développée aux dépens des V^e et VI^e côtes droites, au niveau de leur partie antérieure et à 4 ou 5 centimètres du bord droit du sternum.

c) Une située en arrière du thorax et développée au niveau de la partie postérieure de la IV^e côte droite.

d) Une développée au niveau de la partie postérieure de la VIII^e côte.

e) Une située en arrière sur la partie postérieure de la X^e côte gauche.

f) Une autre située au niveau de l'extrémité tout à fait inférieure (pointe) de l'omoplate gauche; elle a le volume d'une mandarine et au-dessus d'elle l'omoplate est brisée transversalement (fracture spontanée).

g) Une, du volume d'une grosse noix, située en dedans de la tête humérale gauche, au niveau de l'apophyse coracoïde, qui est complètement détruite.

La tête humérale est intacte.

h) Au niveau du tiers inférieur de l'humérus existe un gros cal exubérant, friable, avec infiltration hémorragique des muscles; à ce niveau, l'os présente une fracture spontanée à direction transversale à 4 ou 5 centimètres au-dessus de l'articulation du coude.

i) Au niveau du rachis, on trouve plusieurs noyaux néoplasiques : Un au niveau de la 1^{re} dorsale, un autre au niveau de la 6^e dorsale, un troisième au niveau de la 8^e; ces deux derniers, très nets, font saillie dans le canal médullaire et on les retrouve en avant au niveau des corps vertébraux. Pas de pachyméningite. La moelle épinière est friable, non rompue.

Il ne semble pas y avoir de noyaux au niveau des os du bassin.

Aspect de ces tumeurs : elles ont toutes une consistance à peu près semblable et on ne peut dire que l'une d'entre elles soit primitive et les autres secondaires. Elles se coupent

facilement, elles entourent l'os comme un manchon fusiforme. La surface de coupe a un aspect grisâtre, et, en promenant le doigt sur cette surface, on a la sensation d'un fin grenu.

Dans la région cervicale droite, on trouve une masse formée de deux ou trois ganglions accolés, qui, à la coupe, ont un aspect semblable à celui des tumeurs osseuses.

Viscères. — Symphyse pleurale droite, base droite congestionnée ; pas de tuberculose ni de noyaux néoplasiques pulmonaires.

Cœur d'aspect normal. Un peu d'athérome souple de l'aorte.

Foie dur, granuleux, clouté (cirrhose typique). Ni ascite, ni péritonite.

Rate grosse, un peu dure. Tube digestif normal, pas de cancer.

Testicules petits, surtout le gauche.

Reins un peu congestionnés et bigarrés.

Capsules surrénales, corps thyroïde : aspect normal.

Examen histologique (coupes faites par notre collègue Gravier au laboratoire du professeur Renault) :

1° *Fragment de tumeur osseuse.* — On remarque, à un faible grossissement, des amas de cellules tassées les unes contre les autres ; amas, les uns petits, les autres plus volumineux, de forme irrégulière, renfermés dans les alvéoles d'un tissu fibreux dense. Dans ces amas cellulaires, il n'y a pas de reticulum (il ne s'agit donc pas de tissu lymphoïde) ; il n'y a pas de myéloplaxes, ni de cellules épithélioïdes. Toutes les cellules sont arrondies, on n'en voit pas de fusiformes. Elles ont un gros noyau et peu de protoplasma. Au centre de quelques amas, on voit des points désintégrés. Le stroma est constitué par des travées épaisses de tissu fibreux ; en quelques points cependant, on reconnaît des lamelles osseuses.

En somme, l'aspect paraît être tout à fait celui d'un sarcome globo-cellulaire.

2° *Ganglion cervical* : même aspect, travées fibreuses, cellules néoplasiques.

3° *Foie* : aspect classique du foie cirrhotique (cirrhose annulaire).

OBSERVATION II

(Service du professeur Teissier. Salle Saint-Augustin, lit n° 14.
Due à l'obligeance de M. le Dr Ch. Roubier, chef de clinique).

Jean-Antoine D..., cinquante-neuf ans, homme de peine, entre le 9 août 1913 à l'Hôtel-Dieu pour des douleurs et de la faiblesse générale.

Antécédents. — Parents morts âgés. Pas de frères ni de sœurs. Marié; femme morte à cinquante-cinq ans de fièvre chaude (?); trois enfants bien portants.

Un peu d'éthylisme. Nie la syphilis. Aucune maladie antérieure. Opéré il y a huit mois pour une hernie et un varicoècle *droits*. Depuis un an, il souffre de douleurs de siège et d'intensité variables, présente souvent des vertiges pendant lesquels il tombe parce que ses jambes se dérobent; grande faiblesse générale. Ces douleurs sont surtout vives depuis son opération (janvier 1913) et siègent tantôt à un bras, tantôt à une jambe.

Examen. — Léger œdème des membres inférieurs. Douleurs intermittentes des membres inférieurs, articulaires et musculaires, talalgie. Réflexes rotuliens faibles.

L'abdomen est souple, non douloureux. Rate non perçue. Pas d'ascite.

Dans la fosse iliaque droite, au-dessus de la cicatrice opératoire, on sent une masse très dure de la grosseur d'une mandarine, très adhérente à la concavité de l'os iliaque et qui n'existe pas à gauche. De plus, dans le flanc droit, au-dessous du foie, on perçoit à la palpation profonde une masse très dure, douloureuse, paraissant osseuse et adhérente à la colonne et au bassin; elle ne ballotte pas à la

palpation bimanuelle. Ganglions inguinaux bilatéraux.

Circulation veineuse sous-cutanée abdominale sous forme d'une grosse veine xiphoïdienne médiane et d'une grosse veine au niveau de la partie latérale droite de l'abdomen. Pareille dilatation n'existe pas à gauche.

Au *thorax*, points douloureux multiples à la pression du sternum et des côtes. En plusieurs points, au niveau de la face antérieure du sternum, de l'articulation sterno-claviculaire droite et des parties latérales des V^e et VI^e côtes droites et gauches, on perçoit de *petites tumeurs* très peu surélevées, nettement osseuses et, à ce niveau, la palpation réveille une vive douleur. Pas de point douloureux vertébral. On peut déprimer les côtes par une pression un peu forte (ramollissement osseux).

Le malade a eu, il y a plusieurs mois, une fracture spontanée de la clavicule gauche (il se l'est faite en montant dans son lit); à ce niveau, qui correspond au tiers externe de l'os, il existe un cal mou, incomplètement consolidé et très douloureux au palper. Il existe, en outre, une raideur marquée de l'articulation scapulo-humérale gauche, consécutive à cette fracture et des frottements sous-scapulaires du même côté.

Rien d'anormal à l'examen des os des membres.

Poumons : le malade ne tousse et ne crache pas. Rien d'anormal.

Rien au *cœur*. Pouls régulier (90).

Pas de goitre. Pas de ganglions axillaires.

Douleur à la pression des os du crâne en certains points.

Les pupilles réagissent, quoique un peu paresseuses.

Facies pâle, cachectique, varicosités des pommettes, léger subictère conjonctival. Pas de délire.

Température : 38 degrés.

Urines : ni sucre, ni albumine.

Toucher rectal : prostate légèrement grosse, sans irrégularités.

14 août. — Même état. On perçoit toujours les mêmes

tumeurs osseuses. Cachexie progressive, abattement, fièvre. Dysurie légère; pas de perte des urines. Aux poumons, quelques râles fins aux bases, bronchite diffuse. A eu, un jour, des vomissements bilieux.

Radioscopie : poumons clairs. L'aorte déborde un peu à gauche du sternum.

Urines : pas d'albumose.

Sang (examen par M. le Dr Biot) : rien d'anormal.

Globules rouges : 4.539.000.

Globules blancs : 10.430.

Lymphocytes : 24 pour 100.

Grands mononucléaires : 16.

Polynucléaires : 50.

Intermédiaires : 10.

Figure d'Arneth :

I	II	III	IV	V
4	54	31	7	4

Dosage de la chaux du sang (Dr Sarvonat) : 0 gr. 40 par litre.

Dosage de la magnésie du sang : 0 gr. 21 par litre.

19 août. — Même état, cachexie plus accentuée, torpeur, délire nocturne, grosse température non expliquée par l'état des poumons.

27 août. — Mort par cachexie.

Autopsie, le 28 août 1913.

A l'ouverture du thorax, on trouve un peu de liquide dans les plèvres de chaque côté; pas d'adhérences. A la partie interne de la cage thoracique, on voit de nombreuses petites tumeurs costales, saillantes dans la cavité pleurale; quelques-unes d'entre elles correspondent aux tumeurs perçues à la surface externe du thorax. Il en existe plusieurs sur les faces antérieure et postérieure du sternum. Ces tumeurs paraissent osseuses ou périostiques, elles font corps avec l'os; elles se coupent facilement et sont formées par un tissu dur, manifestement néoplasique, blanchâtre, un peu hémorragique par places; quelques-unes sont ramollies et contiennent une bouillie cancéreuse puriforme. Les côtes

se cassent très facilement, en dehors des régions néoplasiques.

Au niveau du tiers externe de la clavicule gauche, le cal de la fracture est constitué par un tissu mou, nettement néoplasique, et se coupe très facilement. L'omoplate gauche a subi une infiltration cancéreuse surtout à sa partie supérieure et le cancer s'étend dans la fosse sous-scapulaire.

Au niveau de la colonne, on trouve également des zones ramollies néoplasiques. En outre, il y a quelques petits ganglions le long de la colonne. Les azygos sont très dilatées.

A l'abdomen, la masse perçue pendant la vie à droite, est constituée par une grosse masse, du volume d'une orange, adhérente à l'os iliaque avec laquelle elle se continue; en haut, elle remonte jusqu'au pôle inférieur du rein droit, et, en bas, va presque jusque dans le petit bassin. Elle est formée par un tissu dur, blanchâtre, et parsemée de zones ecchymotiques; elle encercle l'aorte abdominale, comprime l'uretère droit et obture sa lumière. L'os iliaque est infiltré dans sa partie superficielle; le néoplasme ne s'étend pas dans la profondeur de l'os.

Tumeur semblable, moins développée, au niveau de l'os iliaque gauche et aussi au niveau de la face antérieure du fémur gauche; on trouve une partie renflée, formée d'un tissu blanchâtre néoplasique, qui fait corps avec l'os.

Le *rein droit*, dont l'uretère est comprimé, est le siège d'une hydronéphrose avec grosse distension des calices; le parenchyme rénal a à peu près complètement disparu.

Le *rein gauche* a subi une hypertrophie compensatrice et n'offre rien d'anormal.

Foie : volume normal. Plusieurs petits noyaux néoplasiques blancs, du volume d'un petit pois sur la face supérieure. Rien à la vésicule.

Petits ganglions mésentériques. Rien à l'estomac ni au duodénum.

Poumons : plusieurs petites taches blanches néoplasiques.

ques à la surface de la plèvre viscérale : ces taches sont tout à fait superficielles ; pas de noyaux dans la profondeur des poumons, pas de tuberculose.

Cœur : rien d'anormal ; myocarde un peu pâle. Rien aux valvules. Plaques d'athérome aortique.

Corps thyroïde : tout à fait normal.

Prostate : un peu dure, blanchâtre, ne semble pas cancéreuse (?). Rien à la vessie.

Crâne : au niveau de la surface externe, il existe plusieurs petites tumeurs analogues à celles des côtes, pas très saillantes, faisant corps avec l'os, formées d'un tissu blanchâtre. On en trouve un beaucoup plus grand nombre à la face interne de la voûte crânienne ; celle ci est même le siège d'une infiltration néoplasique diffuse, étendue en surface. Plusieurs points blanchâtres se remarquent à la surface de la dure-mère ; pas de grosses tumeurs.

Cerveau, cervelet, etc. : rien d'anormal (coupes de Pitres), pas de tumeurs au niveau de la base du crâne.

Hypophyse normale.

Analyse d'un fragment de côte apparemment sain :

	grammes
Poids frais	4,480
Poids sec.	2,652
Poids des cendres	1,644
CaO	0,898
P ² O ⁵	0,282
MgO	0,005

Ces chiffres donnent, en effectuant les calculs, le tableau suivant :

	0/0 de poids frais	0/0 de poids sec	0/0 de cendres
CaO	20,04	34,08	54,62
P ² O ⁵	6,29	10,63	17,15
MgO.	0,11	0,18	0,304

EXAMEN HISTOLOGIQUE (dû à l'obligeance de M. le professeur agrégé A. Cade) :

Fixation : formol.

Coloration : hématéine-éosine.

La coupe porte sur la périphérie de l'os et la préparation montre, outre celle-ci, quelques faisceaux du muscle adjacent.

Le périoste est très hypertrophié et, dans son épaisseur, on remarque des îlots manifestement néoplasiques. Ces îlots tendent à s'insinuer entre les faisceaux du muscle adjacent. En outre, on les retrouve tout à fait semblables dans les aréoles du tissu osseux.

Les éléments cellulaires qui entrent dans leur composition sont très divers et métatypiques. Certains sont allongés, en raquette, fusiformes ; d'autres, plus ou moins arrondis ou cubiques. Certains sont volumineux, d'autres petits. Souvent, les limites cellulaires sont indécises et on aperçoit sur un fond grenu des noyaux plus ou moins abondants. En divers points, les cellules prennent un aspect épithélioïde et semblent s'ordonner en forme de revêtement. Enfin, on aperçoit quelques rares myéloplaxes.

Les îlots ainsi constitués peuvent offrir les aspects et le volume les plus divers.

Dans les aréoles du tissu osseux, ils n'offrent pas de stroma : dans le tissu fibreux périostique, ils sont souvent infiltrés dans les mailles de ce tissu.

Cet examen nous conduit à considérer le néoplasme en question comme ayant son point de départ dans le tissu médullaire et comme rentrant dans le cas des sarcomes myéloïdes.

Les deux observations qui viennent d'être présentées se ressemblent et se rapprochent par plus d'un côté. Aussi bien, les symptômes constatés cadrent assez généralement avec ceux des descriptions antérieures.

Nos deux malades étaient âgés de cinquante-neuf et de quarante-huit ans, or, c'est précisément entre quarante et soixante ans que les tumeurs multiples font de préférence leur apparition. Le parallélisme se poursuit dans l'évolution : même début, datant d'un an environ, par des douleurs de siège et d'intensité variables entrecoupées de rémissions, même état cachectique, même température à peu de chose près, même mécanisme de fractures spontanées à propos d'un effort insignifiant, et, enfin, même perception des tumeurs osseuses par le palper.

Il est particulièrement intéressant, à ce propos, de remarquer que, dans les deux cas, le diagnostic avait pu être fait pendant la vie. Hans Hirschfeld pensait qu'il ne pouvait, le plus souvent, être fait avec précision qu'à l'autopsie et après examen histologique. Sans doute, la certitude absolue, scientifique, ne peut être acquise que par les preuves thanatologiques, mais, chez nos malades, nous faisons ressortir que les signes présentés durant la vie sont apparus avec une netteté suffisante pour qu'on y ait pu trouver une indication ferme et non démentie par la suite.

Dans le cas rapporté par Vignard et Gallavardin, on remarquait seulement une certaine sensibilité à la pression des côtes; les tumeurs n'étaient nullement apparentes et ne permirent pas le diagnostic *ante mortem* : c'est qu'elles se trouvaient toutes à la face interne des côtes; elles étaient en nombre considérable, mais toutes s'étaient accrues en refoulant la plèvre pariétale sans que rien n'apparaisse sous la peau.

Les résultats thanatologiques sont tout aussi comparables entre eux que la marche clinique. Les tumeurs sont surtout situées sur le thorax, c'est-à-dire sur les os qui sont habituellement leur siège de grande prédilection. Elles offrent des dimensions, un aspect, une coloration qui ne diffèrent pas sensiblement.

Nous ne faisons que mentionner rapidement les points principaux, car nous y reviendrons plus loin en détail ; mais ce qu'il importe surtout de faire ressortir dès le début, c'est l'absence, dans nos deux cas, des albumoses de Bence Jones, que certains auteurs ont pourtant considérées comme un signe pathognomonique de l'affection.

Seules, les coupes histologiques sont apparues dissemblables ; mais nous n'avons pas cru devoir attacher trop d'importance à cette divergence, car, selon l'opinion de Tripier, il est souvent illusoire de baser un diagnostic, comme une classification de tumeur, uniquement sur l'examen histologique, sur la forme et la répartition des cellules.

Aussi n'hésitons-nous pas à rapprocher ces deux observations de la façon la plus formelle afin qu'elles puissent fournir un élément de discussion, un argument ou une preuve à ceux qui, reprenant cette question après nous, tenteront de l'élucider définitivement, soit à la lumière de faits nouveaux, soit au moyen d'une étude plus approfondie.

CHAPITRE III

ÉTIOLOGIE. — PATHOLOGIE

Étiologie. — Elle est mal connue. Dans les antécédents héréditaires ou personnels, on ne trouve à peu près rien. Dans le cas de Devic et Bériel on avait seulement pu retenir un cancer probable du conjoint mort quatre ans auparavant. Nous n'avons pas trouvé ailleurs semblable coïncidence et il ne paraît pas permis de tirer, de ce fait unique, un argument en faveur de la transmission par contagé, bien que, dans l'état actuel des connaissances sur le cancer, l'hypothèse soit soutenable.

On a incriminé le traumatisme, mais ce facteur ne se présente pas dans tous les cas et encore, même si cela était, il conviendrait de formuler des réserves. En effet, selon la remarque très juste de Hans Hirschfeld, il est bien naturel qu'un malade déjà porteur de tumeurs qui ne se sont point encore révélées, subisse, pendant les longs mois où l'affection peut rester latente, un traumatisme quelconque, parfois insignifiant, et qu'il soit porté à le considérer comme la cause déterminante de sa maladie. Il faut donc recevoir avec un certain scepticisme l'étiologie déclarée par le sujet lui-même. Par ailleurs, que, du fait d'un coup ayant produit une contusion périostique, l'évolution déjà amorcée soit hâtée

plus particulièrement au point touché, rien de plus admissible.

Plus dignes d'attention sont les circonstances d'âge et de sexe.

Si nous prenons, telle quelle, la statistique de la thèse de Dubos, nous trouvons que les cas qu'il rapporte se sont montrés :

Avant 30 ans	3 fois
Entre 30 et 40 ans	2 —
Entre 40 et 50 ans	6 —
Entre 50 et 60 ans	5 —
Entre 60 et 70 ans	3 —

Et si, relisant les observations résumées dans cette thèse, nous cherchons à éliminer les cas douteux, dans lesquels il s'agit, d'une façon à peu près certaine, d'anémie pernicieuse, nous voyons que les suppressions portent uniquement sur des sujets ayant de 24 à 40 ans. Le cas de Nothnagel, constaté à 24 ans, est une lymphadénie. Dans les cinq cas sérieusement critiqués, retenus par Vignard et Gallavardin, et, par conséquent, moins sujets à caution, les âges respectifs étaient de 38, 46, 47, 50 et 56 ans.

Il semble donc bien que les tumeurs multiples soient, comme les cancers en général, une affection de l'âge adulte et nous pouvons conclure, sur ce point, avec Hans Hirschfeld, qu'elle se montre entre les limites extrêmes de 25 à 75 ans, et de beaucoup le plus souvent entre 40 et 60 ans.

Si nous considérons l'influence du sexe, les mêmes cas de la thèse de Dubos nous donnent les chiffres de

13 hommes pour 7 femmes et la même proportion se maintient sensiblement dans les autres statistiques.

Toujours en compulsant les observations, nous voyons que certains sujets ont pu avoir, bien avant l'envahissement de leur squelette par des tumeurs, des affections variées telles que maladies infectieuses, paludisme, syphilis ; mais, avec la meilleure volonté, on ne peut arriver à établir une concordance capable, par sa fréquence, de mettre sur la voie d'une notion étiologique sérieuse.

Certains auteurs, les Allemands surtout, ont voulu voir une cause favorisante dans l'exercice des professions manouvrières pénibles ou qui exposent à de mauvaises conditions hygiéniques ; mais, non plus en ce sens, on ne peut arriver à une conclusion nette : la fatigue, le manque d'hygiène, n'ont probablement qu'une influence toute générale en affaiblissant les résistances de l'organisme et l'on peut nier l'action spécifique tout comme on la nie pour le cancer en général. D'ailleurs, les professions libérales ne sont pas épargnées, la preuve en est qu'un médecin français, dont nous ne pouvons publier l'observation, était, il y a quelques mois à peine, atteint de cette redoutable maladie et en succombait.

Dans le passé de nos deux malades, on ne trouve pas grand'chose à incriminer. A peine, chez tous deux, un léger degré d'alcoolisme, auquel il ne convient d'attacher qu'une importance également relative. L'éthylisme, par son action élective sur la cellule hépatique, a-t-il, selon les belles conceptions de Claude Bernard confirmées par les plus récentes découvertes

du laboratoire, une influence plus fâcheuse que le surmenage et prépare-t-il une réceptivité plus grande? Ceci est du domaine de la pathologie générale.

Chez le premier, on note un traumatisme costal en 1901, mais quelle valeur attribuer à un accident si éloigné? De plus, il tousse tous les hivers et a souffert d'une fistule anale, mais, bien entendu, nous ne voyons, entre ces divers accidents et les tumeurs, aucune relation. Chez le deuxième, il n'y a aucun antécédent à signaler.

En résumé, au point de vue étiologique, on en est réduit à des hypothèses variées, sans qu'aucune d'entre celles qu'on pourrait formuler semble avoir droit de priorité sur les autres et nos deux observations n'apportent, de ce côté-là, aucun fait digne d'attentive remarque.

Anatomie pathologique. — *Siège.* — Non seulement les tumeurs multiples primitives dont nous parlons se localisent exclusivement sur le squelette, mais elles ont, sur celui-ci, certaines régions de prédilection. Le fait se trouve vérifié par chaque nouvelle observation et c'est un point sur lequel aucune contestation ne s'élève.

Le squelette thoracique est le plus souvent et parfois même seul atteint. Par ordre de fréquence, ce sont tout d'abord les côtes, puis le sternum, les vertèbres, les os du crâne. Viennent ensuite les os du bassin et enfin les os des membres : omoplate, clavicule, humérus. Rarement les membres inférieurs sont envahis.

Les deux observations précédentes, on le voit, obéis-

sent à peu près à la loi générale. Dans la première, nous trouvons :

Quatre tumeurs costales ;
Trois tumeurs vertébrales ;
Deux tumeurs scapulaires ;
Une tumeur sternale ;
Une tumeur humérale.

Dans la deuxième :

Nombreuses tumeurs costales ;
Nombreuses tumeurs craniennes ;
Plusieurs tumeurs vertébrales ;
Plusieurs tumeurs sternales ;
Deux tumeurs coxales ;
Une large tumeur scapulaire ;
Une tumeur claviculaire ;
Une tumeur fémorale.

Les tumeurs n'occupent point indifféremment sur la longueur de l'os une portion quelconque : sur les côtes, elles sont bien plus souvent développées aux extrémités, au voisinage des articulations chondro-sternales ou vertébro-costales, sans qu'on puisse toutefois trouver là une règle absolue. Sur l'omoplate, nous les avons vues situées au voisinage des angles, et, sur l'os coxal, à la face interne.

Volume. — Le volume de ces néoplasmes varie la plupart du temps de celui d'un pois à celui d'une grosse noix. Mais ces dimensions se trouvent quelquefois dépassées ; ainsi les tumeurs constatées dans nos deux cas sur le sternum et l'os coxal, qui avaient la grosseur d'une mandarine.

Forme. — Aux côtes, les tumeurs entourent l'os comme un manchon fusiforme ou comme une virole. Il ne faudrait pas en conclure par cette apparence qu'il s'agit d'un simple épaissement périostique. Au contraire, les portions profondes participent au processus. L'os n'est pas très boursoufflé, mais les éléments constitutifs de son tissu sont détruits de proche en proche. Il en résulte une solution de continuité des os longs et c'est ce qui explique la fréquence des fractures spontanées au cours de la maladie : en effet, quand la plupart des travées calcaires ont été corrodées par les progrès du néoplasme, l'os a perdu toute consistance et il suffit d'un effort minime, l'action de soulever un oreiller, comme dans une de nos observations, pour rendre réelle et tangible la fracture virtuelle qui existait déjà.

Ces notions impliquent naturellement que la tumeur procède par extension progressive, en envahissant de proche en proche le tissu osseux ; en effet, la moelle est liquéfiée, les trabécules du tissu spongieux se raréfient et disparaissent peu à peu en commençant par le centre et la coulée néoplasique, se frayant des brèches à travers le tissu compact, se répand dans les espaces périossseux.

La *consistance* offerte par les tumeurs peut être assez différente, dure ou relativement molle, toujours bien moindre que celle de l'os sain. Elles sont faciles à couper au scalpel ; dès qu'on a entamé le tissu périostique, la lame pénètre avec facilité. En promenant le doigt sur la surface, on a la sensation d'un fin grenu.

L'*aspect* de cette surface ne rappelle en rien celui

de l'os normal : on peut avoir une coloration grisâtre uniforme, ou bien des îlots jaunâtres plus durs, à contours irréguliers, et d'autres îlots rougeâtres, plus mous, offrant en certains endroits la consistance et l'apparence de la pulpe splénique, qui sont probablement le point de départ d'excroissances nouvelles. Nulle part on ne trouve de cavités kystiques, de grandes lacunes, ni de suffusions hémorragiques. On a vu quelquefois, en certains points de la périphérie seulement, des trabécules osseuses de nouvelle formation.

Les *généralisations viscérales* manquent presque toujours. Pourtant dans notre cas II, la coupe du foie montra plusieurs petits noyaux qu'on aurait pu soupçonner d'être des métastases. L'examen histologique ne put élucider le fait. On trouva également quelques ganglions le long de la colonne cervicale. Devic et Bériel mentionnent, dans leur observation, des ganglions le long de l'aorte abdominale, qui étaient, à l'examen histologique, remplis de cellules allongées et polyédriques ayant les mêmes caractères que celles des tumeurs osseuses. Des remarques analogues ont été faites à l'étranger. Il ne faut donc point affirmer absolument l'absence de métastases, bien que ce soit la règle générale.

A ce sujet, Shennan émet une hypothèse très séduisante, selon laquelle il faudrait considérer ces manifestations ganglionnaires ou hépatiques non comme des métastases vraies, mais comme une localisation primitive du néoplasme, ayant atteint les îlots de tissu hémato-poïétique épars dans les divers organes et notamment dans le foie.

Les autres organes n'offrent rien de spécial à considérer ; jamais on ne les trouve atteints d'un cancer primitif ; le corps thyroïde, notamment, est normal.

Conséquences anatomiques. — La présence des tumeurs produit, quand elles se trouvent à peu de distance du tégument externe, des soulèvements de la peau, des saillies appréciables à la vue et au toucher. Nous avons cependant signalé un cas (Vignard et Gallavardin) dans lequel rien n'apparaissait et où le diagnostic n'avait pu être fait qu'à l'autopsie. Le fait n'est pas isolé.

Outre les fractures spontanées sur lesquelles nous avons déjà insisté dans les remarques qui suivent nos observations et que nous ne faisons que rappeler, les néoplasmes osseux entraînent, plus souvent encore, des déformations, des incurvations, des tassements du squelette qui rappellent ceux de l'ostéomalacie.

Ces phénomènes ne font leur apparition que lorsque les malades sont déjà en pleine période de cachexie. Ils ne se manifestent pas chez tous à un même degré. Le plus souvent, ils s'accompagnent de douleurs violentes, tandis qu'au contraire, et notre cas II en est un exemple, si les malades n'ont pas de grandes déformations de la colonne, ni de ramollissement très considérable de la cage thoracique, ils souffrent moins et échappent aux douleurs excruciantes qui ont été parfois signalées.

Divers troubles nerveux, dont la description sera faite à propos de l'étude clinique, résultent de la compression par les tumeurs soit de la moelle épinière,

soit des différents troncs nerveux. On a même signalé des paralysies sans substratum anatomique évident (Süszmann, Rosin, Sénator).

ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Le travail le plus complet, au point de vue histologique, est, en France du moins, celui de Vignard et Gallavardin. Nous lui empruntons la classification suivante des tumeurs multiples et nous admettrons qu'on peut distinguer :

1° Un premier groupe tout artificiel où sont réunis les cas dans lesquels les éléments d'une classification rationnelle font défaut. Se rangent dans ce groupe la *lymphadénie osseuse* (Nothnagel, Zahn) et les tumeurs découvertes au cours de l'anémie pernicieuse dans la moelle de certains os longs et dans la moelle fœtale des côtes, du sternum, des vertèbres ;

2° L'*endothéliome des os* étudié par Berger et Thévenot (*Revue de Chirurgie*, 1900 ; cas de Markwald, 1895). Il est caractérisé histologiquement par la présence de sang dans les mailles mêmes du néoplasme, et par ce fait que la paroi des vaisseaux est formée directement par les cellules de la tumeur ;

3° Le *lymphosarcome des os* (Wieland) à caractères encore mal définis : le tissu est d'aspect lymphoïde ; Les métastases viscérales manquent et c'est ce qui permet de faire rentrer ces lésions dans le cadre général de celles que nous décrivons ;

4° Les *myélomes multiples* souvent appelés aussi « sarcomatose généralisée » et souvent confondus avec

les endothéliomes (Markwald) bien qu'ils en soient très différents. Les observations en sont rares. Dans celle de Rustizky, publiée sous ce nom, il s'agit en réalité d'un endothéliome, un certain nombre des autres cas sont douteux.

Les caractères distinctifs de ces myélomes sont essentiellement d'ordre histologique : « Ces tumeurs seraient formées de cellules volumineuses, à gros noyau bien dessiné, à protoplasma assez abondant, donnant à l'élément parfois un aspect épithélial ; enfin, les cellules arrondies ou polyédriques par pression réciproque, seraient toutes de dimensions très régulières ; on n'observerait point d'éléments fusiformes en dehors des travées mêmes du stroma, ni de cellules géantes. Au contraire, les néoproductions à cellules variables, souvent fusiformes, seraient l'apanage des sarcomes ; les endothéliomes auraient pour caractéristique le rapport étroit des éléments du néoplasme avec toutes les parois vasculaires, et les tumeurs du type lymphadénome ou lymphome seraient caractérisées par de petites cellules d'aspect lymphatique avec reticulum » (Devic et Bériel).

Malgré ces caractères, les cas sont difficiles à classer. Dans la première observation que nous citons, « il ne peut s'agir, d'après l'examen microscopique, d'un endothéliome. Peut-on le ranger dans le groupe des myélomes ? Les cellules sont à peu près toutes semblables sur les préparations, mais elles ne sont pas très volumineuses, et, d'autre part, leur protoplasma n'est pas abondant ; elles sont presque réduites à leur noyau et n'ont pas l'aspect épithélial. Ces caractères

ne sont pas bien ceux que l'on décrit comme particuliers au myélome ; et, d'autre part, si, d'après l'aspect général des coupes, on pourrait penser à « un sarcome « globo-cellulaire », il faut bien reconnaître que les néo-productions à cellules variables et irrégulières, souvent fusiformes, que l'on signale comme l'apanage des sarcomes multiples, font défaut » (Pallasse, Roubier et Goyet).

Etant donné la variabilité des aspects cellulaires et l'inconstance des caractères histologiques purs, permettant de déterminer nettement si l'on a affaire à tel ou tel type de tumeurs multiples des os, on peut cependant faire rentrer ce cas dans le groupe des myélomes si l'on désigne avec Devic et Bériel, sous le nom générique de myélomes « toutes les tumeurs primitives et multiples des os (les altérations du type lymphadénique exceptées) typiques ou atypiques, quels que soient les aspects des cellules composantes ». D'après cette manière de voir, le cas de Grosch pourrait être considéré comme un myélome atypique.

Quant à notre cas II, bien que les éléments observés sur les coupes soient très divers et métatypiques, il semble se rattacher bien plus nettement que les précédents à la classe des myélomes par le volume relativement grand des cellules, leur forme arrondie ou plus ou moins cubique, leur noyau et leur protoplasma abondant, leur aspect épithélioïde.

D'ailleurs, nulle part il n'a été constaté que les éléments du néoplasme formaient le revêtement de la lumière des vaisseaux et les îlots néoplasiques ne présentent en aucun point de stroma, ce qui élimine

successivement le diagnostic d'endothéliome et celui de lymphosarcome.

Il nous semble donc qu'il faille ranger ce cas parmi les myélomes ; cependant, nous n'avons point l'intention d'attacher une trop grande importance à une classification purement histologique et nous nous appuyons en cela sur la haute autorité de Tripier lorsqu'il disait, à propos des tumeurs myéloïdes : « En réalité, les tumeurs malignes du tissu osseux peuvent se présenter sous des aspects excessivement variés, depuis les productions typiques osseuses et cartilagineuses, jusqu'aux productions atypiques, constituant ainsi des variétés nombreuses, dont les éléments, quels que soient leur aspect et leur disposition, se rapportent toujours à ceux qui entrent dans la constitution de l'os aux différentes phases de sa production, mais, dans tous les cas, avec des déviations plus ou moins prononcées. »

De cette variabilité cellulaire rencontrée dans un même groupe de tumeurs, il résulte que la distinction par le microscope paraît très accessoire, les caractères tirés du siège, du mode de réaction générale, présentant au point de vue nosologique une valeur autrement considérable que les caractères histologiques purs ; ceux-ci sont trop inconstants et peuvent varier dans une certaine mesure, même dans les cas paraissant les plus authentiques (Devic et Bériel).

CHAPITRE IV

ÉTUDE CLINIQUE

Symptomatologie. — *Le début* est insidieux ; il est presque toujours impossible de lui assigner une limite même approximative, car il ne se manifeste que par des douleurs rhumatoïdes de siège imprécis dont le degré est essentiellement variable, avec des rémissions parfois assez longues.

La douleur, symptôme initial, est en même temps l'un des plus importants de l'affection. Elle est notée dans tous les cas et c'est elle qui attire tout d'abord l'attention du malade et du médecin.

Parfois, elle se présente sous la forme d'une névralgie ou d'un rhumatisme musculaire qui peuvent apparaître et disparaître à plusieurs reprises avant d'être rapportés à leur cause véritable.

Une fois l'affection établie, la douleur procède encore par intermittences et paroxysmes et persiste jusqu'à la phase ultime ; bien qu'elle ne survienne pas à heures régulières, elle est plus vivement ressentie la nuit à la façon des douleurs ostéocopes de la syphilis (Sernberg, Bertoye).

Le plus souvent, elle affecte la région médiothoracique, simulant parfois l'angor de la coronarite, la région costale latérale, faisant penser à la pleurodynie. Parfois,

le malade a la sensation d'un déchirement à l'occasion des mouvements.

La céphalée existe dans la moitié et la névralgie faciale dans un quart des cas. On peut observer des douleurs abdominales et diverses algies rhumatoïdes que l'aspirine pourra, dans des cas malheureusement trop rares, réussir à diminuer. Bien que les points occupés par des tumeurs soient généralement plus sensibles, la douleur peut se manifester en des régions où, au palper, on ne constate aucune anomalie.

Ses caractères ne sont pas moins capricieux ; tantôt elle est sourde et ressemble à une courbature, à un engourdissement, tantôt elle simule une crampe. Parfois, elle survient brusquement en coup de fouet. Assez souvent elle est constrictive et c'est alors que, selon son siège, elle a pu faire croire à l'angine de poitrine ou à diverses affections. Elle peut être spontanée ou survenir à l'occasion d'une pression et d'un mouvement, même insignifiants, obligeant le malade à l'immobilité la plus complète.

Sa cause la plus vraisemblable est le développement du néoplasme et, lorsqu'elle siège en des points où l'examen ne révèle aucune tumeur, on peut supposer qu'elle a sa raison d'être dans des phénomènes congestifs autour d'un foyer néoplasique commençant. Les compressions nerveuses par les tumeurs elles-mêmes en sont fréquemment la cause et s'accompagnent d'irradiations dans les territoires respectifs des nerfs ; le fait s'observe en particulier lorsqu'il y a l'écrasement des racines sensibles par les tumeurs rachidiennes.

L'affaiblissement général ne tarde pas à suivre l'ap-

parition de la douleur. Parfois, c'est une anémie qui s'installe insidieusement et met des mois à produire un amaigrissement sensible ; le plus fréquemment, c'est une cachexie rapide et progressive qui, comme dans les deux cas rapportés ici, amène en trois mois un amaigrissement de 20 kilogrammes environ, une déchéance complète des forces, une teinte jaune paille des téguments rappelant la coloration si fréquente au cours des néoplasmes.

On a signalé, à la période d'état, que les os atteints étaient extrêmement sensibles à la pression et à la percussion et que, sans que l'on constate toujours des tumeurs, on notait des déformations très caractéristiques : un affaissement du thorax parfois tel que le menton touche la poitrine et que les fausses côtes s'appuient sur la crête iliaque. On a vu des cyphoses segmentaires et on retrouve souvent dans l'histoire des patients, la remarque qu'ils font eux-mêmes qu'ils ont rapetissé (Hans Hirschfeld).

Chez nos deux malades, au contraire, les tumeurs étaient nettement et facilement constatables, et les déformations, bien qu'existantes, étaient beaucoup moins prononcées.

Il n'est pas rare qu'on puisse reconnaître au palper, non seulement les petites tumeurs vertébrales, costales, etc., mais encore un véritable boursoufflement de certains os siégeant surtout au niveau des fractures spontanées, comme le fait fut observé dans notre cas II.

Nous ne reviendrons pas sur les fractures spontanées, déjà mentionnées au chapitre de l'anatomie pathologique et nous prions le lecteur de vouloir bien s'y reporter.

Les compressions produites par les tumeurs sur les organes avoisinants ont des manifestations essentiellement nombreuses et variables selon la topographie des néoplasmes : compressions médullaires se traduisant par la parésie des membres inférieurs, la dysurie, l'exagération des réflexes, la raideur de la nuque, le step-page; compression des nerfs sensitifs avec douleurs névralgiques dans les territoires intéressés ; compression des artères ou des veines occasionnant de la pesanteur et de l'asthénie des membres ou des œdèmes; compression des uretères, comme dans notre cas II, où l'on trouva à l'autopsie une hydronéphrose droite avec grosse distension des calices et destruction à peu près complète du parenchyme rénal.

L'examen des viscères est ordinairement négatif ; le cœur ni les poumons n'offrent rien d'anormal dans leur symptomatologie. Seuls, le foie et la rate sont quelquefois un peu gros.

Fièvre. — En ce qui concerne la température, les observations sont en discordance. Shennan parle d'une « haute fièvre intermittente » et Hammer décrit un type spécial de température sous le nom de « fièvre chronique à rechutes » qui correspond à la courbe thermique de l'observation de Marckwald : ce sont des accès fébriles de durée et d'intensité variables, séparés par des périodes apyréthiques de durée également variable. Les oscillations thermiques sont brusques et la défervescence suivie d'hypothermie. Il n'y a ni frisson, ni malaise au début, ni crise sudorale à la fin, et la durée du cycle est de six à sept jours.

D'autres auteurs ne mentionnent pas ces phénomènes : dans le cas de Bériel entre autres, il n'y avait pas de température.

De nos deux malades, le premier n'a malheureusement pas fait un séjour assez long à la clinique pour qu'il ait été possible de faire à son sujet, relativement à la fièvre, des remarques instructives. Pendant les trois journées où il nous fut donné de l'étudier, il se maintint aux environs de 39 degrés. Le deuxième, au contraire, a été observé durant dix-sept jours. Il avait 39°4 à l'entrée dans le service, mit trois jours pour descendre à 37°2 et six pour remonter lentement à 39°4 ; puis, nouvelle descente en trois jours à 37°2 et nouvelle ascension en quatre jours à 39°1. Enfin la température retombe en quarante-huit heures et se relève le lendemain vers 39 degrés au moment où survient la mort. Dans l'ensemble, la courbe offre des oscillations larges et régulières, sans clochers, les températures matutinales et vespérales ne diffèrent entre elles que de quelques dixièmes de degré.

Il semble que nous ayons là une ébauche du type de la « haute fièvre intermittente » dont parle Shennan, et la durée du cycle ne s'éloigne en somme pas trop des six jours indiqués par Hammer ; mais cependant, nous ne pensons pas qu'il faille attacher une trop grande importance à cette particularité, en raison de la durée encore insuffisante de la période considérée.

Examen des urines. Albumosurie de Bence Jones. — Quelques traces d'albumine furent reconnues chez le malade de Pallasse, Roubier et Goyet. La

même recherche fut absolument négative dans notre deuxième cas.

Dans nos deux observations, l'albumosurie de Bence Jones n'a pas été constatée malgré que sa recherche ait été très soigneusement faite. En effet, on avait pu poser le diagnostic sur le vivant et on s'attendait à la trouver.

Cependant, nous ne pouvons moins faire, étant donné surtout le titre de cette thèse, que de consacrer quelques lignes à cet intéressant problème de physiologie pathologique qui a donné lieu à plusieurs discussions.

On a souvent donné aux tumeurs multiples des os, avons-nous dit au commencement de ce travail, le nom de maladie de Bence Jones et la cause de cette appellation est dans la coïncidence fréquente de ces tumeurs avec l'albumosurie étudiée par l'auteur anglais. Dans les mémoires ou les thèses qui ont paru touchant cette albumine spéciale, tantôt l'albumose est considérée comme un symptôme des tumeurs multiples osseuses, tantôt ce sont, au contraire, les tumeurs qui deviennent un épisode de l'entité morbide « albumosurie de Bence Jones ». Cependant, il faut bien reconnaître que, pour la majorité des auteurs, ce sont les tumeurs qui ont l'importance prépondérante ; témoins les vocables suivants qui ont été employés pour désigner la maladie de Bence Jones et lui sont synonymes (tous rappellent une affection osseuse) : sarcomatose osseuse primitive multiple, pseudo-ostéomalacie, anémie pernicieuse avec ostéomyélite maligne, lymphadénie osseuse, endothéliomatose, myélomatose, myélome multiple, maladie de Kahler, etc.

L'albumosurie de Bence-Jones n'est pas signalée bien souvent en France, mais s'il faut en croire Berthoye, elle n'en serait pas plus rare pour autant; pour cet auteur, qui s'est appliqué à la rechercher en collaboration avec Dechaume, sous la direction de M. le professeur Hugounenq, elle serait d'une assez grande fréquence. C'est une albumose d'un type spécial, différente des albumoses ordinaires, des albumoses nitro-solubles du professeur J. Teissier et des albumines acéto-solubles de Patein.

« L'albumine de Bence Jones, dit Henri Renaud dans sa thèse (Lyon 1905), présente comme caractère fondamental : la solubilité à l'ébullition, sans addition d'aucun réactif, du précipité obtenu par la chaleur seule à une température inférieure. C'est une albumine thermolytique, selon l'heureuse expression du professeur Hugounenq. »

L'opinion a été émise qu'elle serait une albumose ordinaire qui prendrait des caractères spéciaux en raison de la pauvreté du milieu en certains sels, ou de la présence d'un certain degré d'acidité, et deviendrait thermolytique. Pour Magnus Lévy, elle se rapprocherait plus des albumines et, pour le professeur Hugounenq, elle mériterait une place entre les albumines et les albumoses.

Ses origines n'ont pas davantage été précisées. On sait seulement :

1° Qu'elle ne résulte pas d'une néphrite : on ne constate pas régulièrement des lésions rénales, les urines ne contiennent pas de cylindres et elle a pu être cherchée avec succès dans le sang par Ellinger et Alloco.

2° Que, dans tous les cas où elle a été constatée, un ou plusieurs des organes hématopoétiques étaient atteints.

Extraction.— « Le procédé le plus simple et le plus parfait pour retirer de l'urine les albumoses de Bence Jones est fourni par l'action sur elles de la chaleur. On évite ainsi l'intervention de toute substance étrangère qu'il faudrait éliminer ensuite et qui, malgré tout, pourrait souiller les albumoses.

« Les urines albumosiques sont mises dans un récipient qui doit être de préférence métallique pour éviter l'adhérence du précipité à ses parois. On les met chauffer au bain-marie. Un thermomètre plonge dans le liquide et en indique les variations thermiques.

« L'urine ainsi chauffée lentement se trouble à une température qui varie de 50 à 60 degrés. Elle présente généralement à 65 degrés son maximum de coagulation. On arrête à ce moment précis l'action de la chaleur et on jette sur un filtre liquide et précipité. Il faut ensuite laver celui-ci ; pour ce, le mieux est d'employer l'eau distillée bouillante qui a le double avantage d'entraîner le minimum d'albumoses et le maximum d'impuretés » (Bertoye).

Les albumoses de Bence Jones, examinées sur le filtre, ont l'aspect d'un magma caillebotté à texture grenue et à couleur légèrement jaunâtre.

Le plus souvent, on n'a pas recours à cette extraction et on se contente de vérifier la propriété thermolytique qui est caractéristique. L'urine qui est devenue trouble, parfois même opaque et ressemblant à du lait, entre

55 et 65 degrés, se clarifie à mesure que la température s'élève. Au delà de 70 degrés, la masse floconneuse se dissipe peu à peu pour disparaître vers 90 degrés. A mesure que l'urine se refroidit, le phénomène inverse se produit et l'on voit réapparaître les flocons.

Nous savons que des cas nombreux ont été constatés, dans lesquels on a noté la coexistence de l'albumosurie avec les myélomes ou tumeurs multiples des os. Mais, devons-nous admettre qu'entre ces deux phénomènes il existe un rapport constant? Nos observations s'inscrivent nettement en faux contre cette assertion, de même que celle de Devic et Bériel.

D'ailleurs, si nous consultons la statistique la plus complète et la plus récente contenue dans la *Revue Critique* de Hans Hirschfeld où se trouvent réunis tous les cas publiés jusqu'à 1913, nous trouvons les chiffres suivants :

Cas avec albumose : 36.

Cas sans albumose : 42.

Ainsi, dans la majorité des cas, les tumeurs primitives multiples ont existé sans qu'il y ait albumosurie de Bence Jones. Il en résulte qu'on doit refuser à ce symptôme toute valeur pathognomonique, d'autant plus qu'il a été constaté dans la leucémie, le myxœdème et dans d'autres affections des os telles que chondrosarcomes, ostéomalacie et ostéomyélite syphilitique.

Les recherches toutes récentes de M. le professeur A. Desgrez présentées au Congrès de Londres (1914) viennent d'attirer l'attention sur les importantes

modifications de l'élaboration azotée et des coefficients urologiques chez les cancéreux, dont l'urine permettrait le plus souvent de constater la présence de diverses albumoses. S'agit-il, dans les cas de tumeurs multiples, de modifications urinaires sous la dépendance de la diathèse cancéreuse, ou au contraire, de l'action locale, irritative et destructive du néoplasme sur la moelle osseuse ? La question est posée, mais nullement tranchée à l'heure actuelle. Toutefois les avis nous ont paru pencher plus souvent pour cette dernière hypothèse formulée d'une manière un peu plus générale et mettant l'albumosurie de Bence Jones sur le compte d'une altération de nature variable d'un ou plusieurs organes hématopoïétiques.

Les Anglais sont même allés plus loin dans cette voie et Schennan, sans séparer les tumeurs de l'albumosurie, attribue la cause de tout ce syndrome à une altération primitive et maligne de l'appareil hématopoïétique qui affecterait la forme néoplasique sans être en réalité du cancer.

Jusqu'à ce que de nouvelles recherches et de nouvelles observations aient apporté plus de précision sur ce point intéressant, il convient de ne considérer l'albumosurie que comme un signe important de possibilité plutôt que de probabilité, précieux, mais non caractéristique, dont l'apparition pourra, dans près de la moitié des cas, aiguiller vers le diagnostic justifié de myélomes multiples ou d'autres tumeurs multiples du squelette.

Examen du sang. — Les plus anciennes observations sont presque muettes à propos des recherches

hématologiques, et on ne trouve dans la littérature récente que peu de notions pratiques, lisons-nous, dans la *Revue* de Hans Hirschfeld. En règle générale, les constatations faites sont celles qui se rapportent à l'anémie concomitante : les globules rouges sont raréfiés et les leucocytes ne présentent aucune anomalie.

Les examens hématologiques effectués dans nos deux cas ont démontré qu'il n'y avait rien d'anormal du côté des globules rouges ou blancs. Seule la coagulation a semblé être retardée dans le premier. Sur aucune préparation on n'a pu trouver de myélocytes.

Dans le cas II, le document le plus intéressant nous a été fourni par le D^r Sarvonat : il a rapport à la quantité de chaux contenue dans le sang. Etant donné que, dans l'affection qui nous occupe, tout le système osseux est le siège de modifications profondes qui se manifestent cliniquement par des déformations, des tumeurs et des fractures et, à l'autopsie, par le peu de résistance à la coupe, il était curieux de pénétrer le mécanisme de cette décalcification en cherchant la chaux « entre son lieu d'origine et ses différents émonctoires quels qu'ils soient, c'est-à-dire dans le sang ».

Or, l'analyse a donné 0 gr. 40 de chaux anhydre par litre de sang. C'est là un chiffre très élevé comparé au taux normal qui, d'après les recherches de Teissier, est de 0 gr. 05 à 0 gr. 06 par litre de sang total. Il est même largement supérieur aux chiffres trouvés dans l'ostéomalacie qui sont de 0 gr. 12, 0 gr. 16 et 0 gr. 20 dans les cas rapportés par Roubier, Sarvonat et Rebattu dans le *Progrès Médical* (1911 et 1912), et de

0 gr. 12 à 0 gr. 15 dans la moyenne des cas (Badolle).

Ainsi qu'on pouvait s'y attendre, l'analyse d'un fragment d'os apparemment sain, a mis en évidence dans le cas II, une décalcification avancée. Les chiffres qui suivent l'observation en témoignent.

Cette décalcification est-elle la conséquence des tumeurs osseuses, ou, au contraire, a-t-elle prédisposé à la localisation du cancer sur les os ? On ne peut que faire des hypothèses ; mais le fait en lui-même était digne d'être souligné.

Remarquons aussi que l'affection dont les tumeurs multiples primitives se rapprochent le plus, par les résultats du laboratoire, est l'ostéomalacie. Or, au point de vue clinique, les analogies sont déjà nombreuses entre les deux syndromes. Devons-nous y voir une vérification de la théorie qui fait de l'ostéomalacie une maladie cancéreuse ? Notre étude n'a pas été poussée assez loin pour qu'il nous soit possible d'émettre une opinion qui, en somme, ne reposerait que sur un seul cas. Là encore, bornons-nous à enregistrer un fait qui, groupé avec d'autres, pourra servir, plus tard, à éclaircir le problème.

Evolution. — La durée de l'affection est sujette à de nombreuses variations. Le malade de Kahler a pu vivre huit ans et celui de Vignard et Gallavardin seulement six semaines environ. Ce sont évidemment là des limites extrêmes. La plupart du temps, la maladie met plusieurs mois à parcourir son cycle complet ; il n'est pas rare même de la voir se dérouler en un, deux et trois ans, soit d'une façon régulière et progressive,

soit entrecoupée de rémissions qui peuvent simuler la guérison.

Dans le cas de Devic et Bériel, la durée a été de onze ou douze mois; dans les deux nôtres, de six et de treize mois, ce qui correspond assez bien à la moyenne.

La mort survient par cachexie quand des complications intercurrentes, pneumonie hypostatique ou infections diverses, ne viennent point abréger l'évolution.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC, PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Diagnostic. — Facile dans les cas typiques, il l'est moins dans les cas atypiques ou au début. Lorsqu'on voit s'installer une anémie et une cachexie progressives accompagnées de douleurs, de déformations ou de tumeurs osseuses thoraciques; lorsque, en outre, on voit apparaître des troubles de compression du côté du système nerveux, le diagnostic de tumeurs multiples du squelette est relativement aisé. Au contraire, si la douleur seule existe, sans que l'on découvre ni déformations, ni tumeurs, la difficulté s'accroît et la présence même d'albumosurie de Bence Jones ne saurait être qu'un élément de probabilité en faveur des myélomes, car nous avons vu qu'elle n'était point caractéristique et n'indiquait qu'une altération de la moelle.

La confusion pourra se faire :

a) Avec les *exostoses de croissance* qui s'observent chez des sujets jeunes et siègent le plus souvent sur les os longs, sont symétriques, dures, bénignes, ne récidivent point après ablation et ne s'accompagnent pas de cachexie ;

b) Avec les tumeurs sarcomateuses multiples des parties molles généralisées au squelette, dans lesquelles on observera sous la peau des noyaux plus ou moins

volumineux, mobiles, n'ayant aucune adhérence avec le squelette ;

c) Avec les sarcomes des os, ordinairement uniques, siégeant sur les os longs et qui, s'ils sont secondairement généralisés, offrent une tumeur primitive notablement plus développée que les autres ;

d) Avec l'ostéomalacie qui s'accompagne des mêmes déformations, mais diffère par son étiologie spéciale : grossesses et allaitement, et par son évolution lente et chronique, exempte de cachexie et de fièvre.

Le diagnostic de tumeurs multiples étant établi, on recherchera si elles sont réellement primitives. Pour cela, il faudra éliminer les tumeurs secondaires à des cancers viscéraux, thyroïdiens, parotidiens, etc. Le plus souvent, la distinction sera facile ; toutefois, si le cancer primitif est de petite dimension, le diagnostic ne pourra être précisé qu'à l'autopsie.

Peut-on aller plus loin et discerner si l'on est en présence de lymphadénomes, de lymphosarcomes, d'endothéliomes et de myélomes ? Le plus souvent, la chose est impossible. Cependant, les endothéliomes siègent aux membres et ont un aspect boursoufflé et irrégulier ; les lymphadénomes s'accompagnent d'une grosse rate et de ganglions nombreux hypertrophiés ; les myélomes siègent au thorax, s'accompagnent de déformations, et, dans la moitié des cas, d'albumosurie.

Pratiquement, il n'existe aucun signe nettement distinctif. L'examen histologique lui-même, à cause du métabolisme cellulaire, n'apporte que rarement une certitude scientifique.

Pronostic. — C'est celui des affections cancéreuses, c'est-à-dire qu'il est absolument fatal. Les rémissions observées dans certains cas n'ont été que temporaires, et si elles ont prolongé la maladie, elles n'en ont point modifié la terminaison.

Traitement. — Le traitement est également celui du cancer : il est purement symptomatique, dirigé contre la cachexie et la douleur. Malheureusement, les analgésiques sont presque toujours sans effet, et on a seulement pu signaler, dans les cas où la douleur est rhumatoïde, qu'elle est apaisée par l'aspirine. L'usage de la morphine et de tous les opiacés est tout naturellement indiqué.

CONCLUSIONS

I. — Les deux observations rapportées dans ce travail, par la similitude de leur allure clinique et des constatations anatomo-pathologiques, tendent à donner raison aux auteurs qui veulent faire des tumeurs multiples primitives des os, et plus particulièrement des myélomes, un groupe spécial bien distinct dans la pathologie cancéreuse.

II. — La seule objection que l'on pourrait faire à cette manière de voir est la difficulté que l'on éprouve à identifier et à rapprocher entre eux les examens histologiques; mais cet argument ne saurait avoir qu'une valeur bien relative si l'on considère, d'une façon générale, l'extrême variabilité des cellules néoplasiques nées, pourtant, d'un même tissu.

III. — Les recherches du laboratoire, et notamment le dosage de la chaux dans le sang, par les résultats très nets qu'elles ont donnés dans notre cas II et qu'il serait intéressant de vérifier à propos des cas à venir, méritent d'être systématiquement pratiquées toutes les fois que l'on pourra soupçonner la présence des myélomes.

IV. — Quant à l'albumosurie de Bence Jones, elle doit être regardée comme une affection distincte. Dans l'état actuel des connaissances, la vérité paraît être du côté de ceux qui la rattachent à des altérations diverses de la moelle osseuse ou des organes hématopoïétiques. Dans tous les cas, elle ne constitue pas un signe pathognomonique des myélomes multiples.

Vu :

LE DOYEN,
L. HUGOUNENQ.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
J. TEISSIER.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 30 Mai 1914.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- BADOLLE, *l'Ostéomalacie* (thèse de Lyon, 1912).
- BERGER, Endothéliome des os (*Revue de Chirurgie*, 1900).
- BERTOYE, *Revue de Médecine*, 1904.
- DECHAUME, thèse de pharmacie, Lyon, 1903.
- DEVIC et BÉRIEL, *Revue de Chirurgie*, 1906.
- DUBOS, thèse de Paris, 1896-1897.
- GRAWITZ, *Arch. de Virchow.*, 1879.
- *Soc. med, berl.*, 1890.
- GROSCH, *Mütlple Myelom des Schädeldaches*, I. D., München, 1905.
- HAMMER, *Arch. de Virchow.*, t. XXXVII, 1892.
- HANS HIRSCHFELD, les Myélomes multiples (*Folia hæmatologica*, 1910.
- HOFFMANN, *Ziegler's Beiträge*, 1904.
- HUGOUNENQ, *Précis de Chimie physiologique et pathologique*.
- *C. R. Soc. Méd.*, Lyon, 1902.
- *Lyon Médical*, 1897 et 1901.
- KAHLER, *Prag. med. Woch.*, 1889.
- *Wien. med. Presse*, 1889.
- LE DENTU, *Union Médicale*, 1877.
- LITTEN, *Berl. klin. Wochenschrift*, 1877.
- MARCHAND, *Berl. klin. Woch.*, 1886.
- MARCKWALD, *Arch. de Virchow.*, n° 141.
- NOTHNAGEL, *Intern. Beitr. z. Festchr. f. Virchow.*, II, 1892.
- PALLASSE, ROUBIER et GOYET, *Lyon Chirurgical*, septembre 1911.
- PATEIN, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1905.
- PAVIOT et GALLOIS, *Soc. Biol.*, 1896.

- QUÉNU et LONGUET, *Rev. de Chir.*, 1898.
RENAUD (H.), thèse de Lyon, 1905.
RUSTITZKY (J. VON), *Zeit. f. Chir.*, III, 1873.
SANDHOFF, thèse de Tubingue, 1875.
SARVONAT et REBATTU, *Progrès médical*, 1912.
SARVONAT et ROUBIER, *Progrès médical*, 1911.
SEEGELKEN, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1897.
SCHEELE et HERXHEIMER, *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1904.
SHENNAN, *Edimburg Med. Journal*, 1913.
STERNBERG (U.), *Nothnagel's special. Path.*, 1899.
THÉVENOT, *Revue de Chirurgie*, 1900.
TRIPPIER, *Traité d'Anatomie path. générale*.
VIDAL, *C. R. Soc. de Biologie*, 1898.
VIGNARD et GALLAVARDIN, *Rev. de Chir.*, 1903.
WIELAND, thèse de Bâle, 1893.
WINKLER (KARL), *Arch. de Virchow*, 1903.
ZAHN, *Deutsch. Zeit. f. Chir.*, 1885.
— *Soc. méd. de la Suisse Romande*, 1886.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — Historique	17
CHAPITRE II. — Observations	23
CHAPITRE III. — Etiologie. Pathologie	36
Etiologie	36
Anatomie pathologique	39
Conséquences anatomiques	43
Etude histologique	44
CHAPITRE IV. — Etude clinique	48
Symptomatologie	48
Fièvre	51
Examen des urines. Albumosurie de Bence Jones	53
Examen du sang	58
Evolution	59
CHAPITRE V. — Diagnostic, pronostic et traitement	61
Diagnostic	61
Pronostic	63
Traitement	63
CONCLUSIONS	65
BIBLIOGRAPHIE	67

